

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-143475

(43) 公開日 平成8年(1996)6月4日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/22	G			
9/08	H			
9/19				

A 6 1 K 9/ 14 F

C 0 7 D 519/ 00 3 8 1

審査請求 未請求 請求項の数 8 F D (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-305694

(22) 出願日 平成6年(1994)11月16日

(71) 出願人 000003698

富山化学工業株式会社

東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

(72) 発明者 山川 哲規

富山県富山市清水町4-3-13

(72) 発明者 谷本 真理子

富山県上新川郡大山町三室荒屋691-13

(72) 発明者 井黒 和美

富山県滑川市下小泉341

(72) 発明者 田井 賢

富山県富山市粟島町3-17-30

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物の溶解方法

(57) 【要約】

本発明は、セファロスポリン、ピリドンカルボン酸、ジ  
ピリダモール、ミコナゾールなどの難溶性薬物を生理的  
p H付近で溶解させる方法を提供する。

【構成】 溶解剤がN-アセチルトリプトファンまたはト  
リプトファンである難溶性薬物の溶解方法。

【効果】 本発明によれば、生理的p H付近で難溶性薬物  
の溶解度を著しく向上させることができる。

1

【特許請求の範囲】

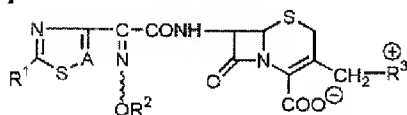
【請求項1】N-アセチルトリプトファンまたはトリプトファンを溶解剤とする難溶性薬物の溶解方法。

【請求項2】難溶性薬物が両性化合物である請求項1記載の溶解方法。

【請求項3】両性化合物がペタイン構造を有する化合物である請求項2記載の溶解方法。

【請求項4】ペタイン構造を有する化合物が一般式

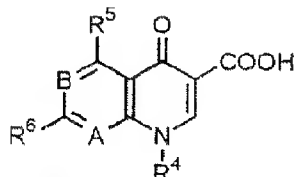
【化1】



「式中、R<sup>1</sup>は、保護されていてもよいアミノ基を；R<sup>2</sup>は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリールもしくは複素環式基を；Aは、CH、CX（Xは、ハロゲン原子を示す。）または窒素原子を；R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいヘテロニオまたはヘテロニオチオ基を示す。」で表わされるセファロスポリン誘導体である請求項3記載の溶解方法。

【請求項5】両性化合物が一般式

【化2】



「式中、R<sup>4</sup>は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R<sup>5</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル、アミノもしくは低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基を；R<sup>6</sup>は、置換されていてもよいシクロアルキル、ビニルまたは環状アミノ基を；

【外1】



は、

【外2】



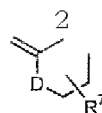
または

【外3】



（式中、X<sup>1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示す。）を意味するか、またはR<sup>4</sup>と一緒にあって式

【外4】



（式中、R<sup>7</sup>は、水素原子または低級アルキル基を；Dは、酸素原子または硫黄原子を示す。）で表わされる基を示し；

【外5】



は、

10 【外6】



または

【外7】



（式中、X<sup>2</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示す。）で表わされる基を示す。」で表わされるピリドンカルボン酸誘導体である請求項2記載の溶解方法。

【請求項6】難溶性薬物が、ミコナゾールまたはジピリダモールである請求項1記載の溶解方法。

【請求項7】溶解剤がN-アセチルトリプトファンである請求項1-6のいずれかの項に記載の溶解方法。

【請求項8】溶解剤の重量が難溶性薬物に対して、0.05-50倍量である請求項1-7いずれかの項に記載の溶解方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、N-アセチルトリプトファンまたはトリプトファンを溶解剤として用いる難溶性薬物の溶解方法を提供する。

【0002】

【従来の技術】セファロスポリン系抗生物質の溶解方法については、添加剤として、アルギニン、リジンなどの塩基性アミノ酸、サリチル酸ナトリウムまたは安息香酸ナトリウムなどを配合する方法（特開平2-124822号、同2-124823号）；セファロスポリン系抗生物質の酸付加塩に、炭酸水素ナトリウム等の塩基性物質を添加する方法（特開平1-250322号）などが知られている。また、セファロスポリン系抗生物質の各種の添加剤、たとえば、アミノ酸類、糖類、無機塩類による製剤の安定化の検討も薬学雑誌〔第110巻、第3号、第191-201頁(1990年)〕に報告されている。

【0003】ピリドンカルボン酸およびその塩の溶解方法としては、アルミニウム、マグネシウムまたは亜鉛を構成成分とする金属化合物を添加する方法（特開昭63-188626号）などが知られている。

【0004】その他、難溶性薬物の溶解方法として、ミコナゾールについては、尿素を用いる方法（特開昭63-258814号公報）；ジピリダモールについては、プリンヌクレオチドまたはピリミジンヌクレオチドを用

3

いる方法（特開昭47-39619号公報）；また、炭素数6～12の脂肪族アシルでアシル化されたアミノ酸を難溶性の解熱消炎鎮痛剤の溶解に用いる方法（特開平5-178763号公報）などが知られている。

【0005】

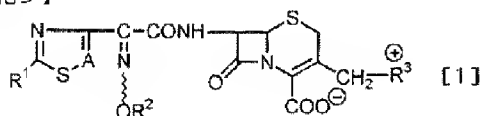
【発明が解決しようとする課題】セファロsporin系抗生物質は、選択毒性に優れ、広範囲な抗菌スペクトルを有するため、薬剤として広く使用されている。特にペタイン構造を有する化合物は、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても強い抗菌力を示す。さらに、近年、問題となっているメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）に対しても極めて有効である。また、ピリドンカルボン酸およびその塩は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を有し、β-ラクタマーゼ産生菌に対しても有効であることから現在、感染症治療剤として広く用いられている薬剤である。しかし、このような化合物は抗菌力に優れるが、難溶性であり、注射剤としての開発は非常に困難である。難溶性薬物を、医薬品製剤として開発するのに十分な濃度を与え、かつ、生理的pH付近の溶液となる溶解方法の開発が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】かかる状況下において、本発明者らは、鋭意研究を行った結果、難溶性薬物に、N-アセチルトリプトファンまたはトリプトファンを配合することにより、難溶性薬物の溶解性が著しく改善されることを見だし、本発明を完成するに至った。

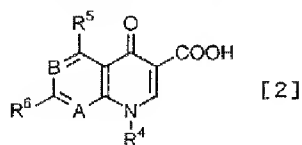
【0007】以下、本発明を詳細に説明する。本発明における難溶性薬物は、特に限定されないが、たとえば、一般式〔1〕

【化3】



「式中、R<sup>1</sup>は、保護されていてもよいアミノ基を；R<sup>2</sup>は、水素原子または置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリールもしくは複素環式基を；Aは、CH、CX（Xは、ハロゲン原子を示す。）または窒素原子を；R<sup>3</sup>は、置換されていてもよいヘテロニオまたはヘテロニオチオ基を示す。」で表わされるセファロsporin誘導体などのペタイン構造を有する化合物；一般式〔2〕

【化4】



「式中、R<sup>4</sup>は、置換されていてもよい低級アルキル、

4

低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基を；R<sup>5</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アルコキシ基、保護されていてもよいヒドロキシル、アミノもしくは低級アルキルアミノ基またはジ-低級アルキルアミノ基を；R<sup>6</sup>は、置換されていてもよいシクロアルキル、ビニルまたは環状アミノ基を；

【外8】



は、

【外9】



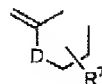
または

【外10】



（式中、X<sup>1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示す。）を意味するか、またはR<sup>4</sup>と一緒に式

【外11】



（式中、R<sup>7</sup>は、水素原子または低級アルキル基を；Dは、酸素原子または硫黄原子を示す。）で表わされる基を示し；

【外12】



は、

【外13】



または

【外14】



（式中、X<sup>2</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を示す。）で表わされる基を示す。」で表わされるピリドンカルボン酸誘導体などの両性化合物；ミコナゾールまたはジピリダモールなどが挙げられる。

【0008】本発明における溶解剤としては、N-アセチルトリプトファンまたはトリプトファンおよびそれらの薬理的に許容される塩基性塩もしくは酸性塩などが挙げられ、好ましくは、N-アセチルトリプトファンが挙げられる。

【0009】なお、本明細書において、特にことわらない限り、アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルまたはヘプチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-10</sub>アルキル基を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル

ル、イソブチル、tert-ブチルまたはペンチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>1-5</sub>アルキル基を；アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニルまたはヘキセニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>2-10</sub>アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルまたはペンテニルなどの直鎖状または分枝鎖状のC<sub>2-5</sub>アルケニル基を；アルキニル基とは、たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルまたはヘキシニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>2-10</sub>アルキニル基を；低級アルキニル基とは、たとえば、エチニル、プロピニル、ブチニルまたはペンチニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC<sub>2-5</sub>アルキニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルなどのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を；アリール基とは、たとえば、フェニルまたはナフチル基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、フェネチルまたはトリチル基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノまたはジメチルアミノなどのようなモノ-またはジ-C<sub>1-5</sub>アルキルアミノ基を；環状アミノ基とは、たとえば、ピペラジニル、ピロリジニル、モルホリニルまたは1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクチルなどのような4-10員環状アミノ基を；アルコキシ基とは、アルキル-O-（アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；低級アルコキシ基とは、低級アルキル-O-（低級アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；

【0010】複素環式基とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含有する4-7員複素環式基、縮合複素環式基または架橋複素環式基、たとえば、チエニル、フリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、チエタニル、チオラニル、テトラヒドロフラニル、1,2,4-トリアジニル、ピロリジニル、モルホリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、キヌクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリルもしくはイミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジニルなどを；ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子

を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチルもしくはプロピオニルなどのC<sub>2-5</sub>アルカノイル基、ベンゾイルもしくはナフトイルなどのアロイル基またはニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルもしくはフロイル基などの複素環カルボニル基などのアシル基を；ヘテロニオ基とは、たとえば、ビリジニオ、ピラジニオ、イソキノリオ、モルフォリオ、ピロリジニオ、ピラゾリオ、6,7-ジヒドロ-5H-1-ビリジウム、キヌクリジニオ、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニウムあるいはチエノ[2,3-b]ピリジニオ基などの基を；ヘテロニオチオ基とは、ヘテロニオ基がSを介して結合する基を；

【0011】アシルアミノ基とは、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノまたはブチリルアミノなどのようなC<sub>1-4</sub>アシルアミノ基を；アシルオキシ基とは、アシル-O-（アシルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アミノ低級アルキル基とは、アミノ基で置換された低級アルキル基（低級アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）を；アリールオキシ基とは、アリール-O-（アリールは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アリールチオ基とは、アリール-S-（アリールは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アリールスルホニルオキシ基とは、アリール-SO<sub>2</sub>-O-（アリールは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アルケニルチオ基とは、アルケニル-S-（アルケニルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アルアルキルオキシカルボニル基とは、アルアルキル-O-CO-（アルアルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；アルコキシカルボニル基とは、たとえば、アルコキシ-CO-（アルコキシ基は、上記したと同様の意味を有する。）を；シクロアルキルチオ基とは、シクロアルキル-S-（シクロアルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；シクロアルケニルチオ基とは、たとえば、シクロペンテニルチオまたはシクロヘキセニルチオなどのシクロアルケニル-S-で表わされる基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、エチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、メチルエチルアミノエチルまたはジメチルアミノメチルなどのモノ-またはジ-C<sub>1-5</sub>アルキルアミノC<sub>1-5</sub>アルキル基を；ハロゲン低級アルキル基とは、たとえば、クロロメチル、ジクロロエチル、プロモエチル、トリクロロメチルまたはトリフルオロメチルなどのハロゲン-C<sub>1-5</sub>アルキル基を；ヒドロキシ低級アルキル基とは、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基（低級アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）を；低級アルコキシカルボニルオキシ基とは、低級アルコキシ-CO-O-（低級アルコキシは、上記したと同様の意味を有する。）で表わ

される基を；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、低級アルキル-SO<sub>2</sub>-O-（低級アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；低級アルコキシカルボニル基とは、低級アルコキシ-CO-（低級アルコキシは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；低級アルキルチオ基とは、低級アルキル-S-（低級アルキルは、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基を；環状アミノ低級アルキル基とは、たとえば、1-ピペラジニルメチル、1-ピロリジニルメチル、1-アゼチジニルメチルまたは1-モルホリニルメチルなどのような4-6員環状アミノ-C<sub>1-5</sub>アルキル基を；複素環式チオ基とは、複素環式-S-（複素環式基は、上記したと同様の意味を有する。）で表わされる基をそれぞれ意味する。

【0012】一般式〔1〕のセファロスポリンまたはその塩において、R<sup>2</sup>におけるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルアルキル、アリールもしくは複素環式基またはR<sup>3</sup>のヘテロニオもしくはヘテロニオチオ基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、アミノ基、オキソ基、カルボキシル基、イミノ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、ヒドロキシル基、アシル基、アシルオキシ基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、スルホ基、低級アルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アルアルキルオキシカルボニル基、アミジノ基、ホルムアミジノ基、カルバモイル基、ウレイド基、アジド基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、アリール基、複素環式チオ基および複素環式基などが挙げられ、上記した基はこれらの1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、さらにヒドロキシル基、低級アルキル基、イミノ基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アシル基、カルボキシル基、複素環式チオ基、低級アルコキシ基、スルホ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基およびシクロアルキル基などの1つまたは2つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0013】一般式〔2〕の化合物またはその塩において、R<sup>4</sup>における低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールまたは複素環式基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アリール基、シクロアルキル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、低級アルキルアミノ基またはジ低級アルキルアミノ基などから選ば

れる一つ以上の置換基で置換されていてもよく、また、R<sup>5</sup>におけるシクロアルキル、ビニルまたは環状アミノ基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ低級アルキル基、保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基または環状アミノ低級アルキル基などから選ばれる一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0014】カルボキシル基の保護基としては、たとえば、生体内において容易に脱離するエステル形成基のような薬学的に許容されるカルボキシル保護基が挙げられる。また、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基および低級アルキルアミノ低級アルキル基の保護基としては、たとえば、アセチル、ベンジルおよびtert-ブトキシカルボニル基などの一般に用いられ、薬学的に許容されるアミノ保護基が挙げられる。さらに、ヒドロキシル基およびヒドロキシ低級アルキル基の保護基としては、たとえば、生体内において容易に脱離する薬学的に許容されるヒドロキシル保護基などが挙げられる。

【0015】これらの薬物は遊離体であっても酸付加塩であってもよい。酸付加塩を使用する場合には注射剤として生理的なpHとするため、薬物に対して等モルの塩基性物質で中和することもできる。この場合、使用される塩基性物質は薬理的に許容される塩基性物質であれば特に限定されないが、炭酸水素ナトリウムのような弱塩基性物質が好ましい。これらの化合物において異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明で使用される化合物は、それら全ての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

【0016】本発明で使用されるN-アセチルトリアプファンまたはトリアプファンは、単独で使用しても2種以上混合して使用してもよい。また、これらの溶解剤は、溶解性を高める目的で塩として用いてもよい。使用される塩としては、薬理的に許容される塩であれば、特に限定されないが、たとえば、ナトリウムあるいはカリウムなどのアルカリ金属との塩；塩酸、硫酸およびリン酸などの無機酸との塩；酢酸、乳酸、メタンスルホン酸およびクエン酸などの有機酸との塩が好ましい。

【0017】一般式〔1〕のセファロスポリンの化合物としては、たとえば、以下の化合物を挙げることができる。

・7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセタミド]-3-[7-(3-シクロプロピルチエノ[2,3

ーb] ピリジニオ) メチル] -3-セフェム-4-カルボキシレート

・7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(Z)-エトキシイミノアセタミド]-3-[7-(3-シクロプロピルチエノ[2,3-  
ーb] ピリジニオ) メチル] -3-セフェム-4-カルボキシレート

・7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセタミド]-3-(1-イミダゾ[1,2-b] ピリダジニウ  
ム) メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

・(-)-1-[[(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド]-2-カルボキシ-8-オキソ-5-チ  
ア-1-アザビシクロ[4,2,0] オクト-2-エン-3-イル] メチル]-6,7-ジヒドロ-5H-1-ピ  
リジニウムヒドロキサイドインナーサル

・(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド]-3-(1-メチルピロリジニオメチル)-3-セフェム  
-4-カルボキシレート

・(-)-1-[[(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセタミド]-2-カルボキ  
シ-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4,2,0] オクト-2-エン-3-イル] メチル] イミダゾ  
[1,2-b] ピリダジニウムヒドロキサイドインナーサル

・(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド]-3-[4-(オキサゾール-5-イル)-1-ピリジニ  
オ] メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

・(6R,7R)-7-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-(Z)-2-メトキシ  
イミノアセタミド]-3-[ (4-カルバモイル-1-キヌクリジニオ) メチル] -3-セフェム-4-カルボ  
キシレート

【0018】・5-アミノ-2-[[(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-メトキシイミノアセタミド]-2-カルボキシ-8-  
オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4,2,0] オクト-2-エン-3-イル] メチル]-1-(2-ヒド  
ロキシエチル)-1H-ピラゾリウム

・(6R,7R)-7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-[ (1S)-1-カルボキシエ  
トキシイミノ] アセタミド]-3-[ (1-エチル-4-ピリジノ) チオ] メチル] -3-セフェム-4-カル  
ボキシレート

・7β-[ (Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チア  
ジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-

メチルエトキシイミノ) アセタミド]-3-[3-アミ  
ノ-2-(ヒドロキシエチル) ピラゾリオ] メチル-3  
-セフェム-4-カルボキシレート

・2-[[(6R,7R)-7-[2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-[ (1-カルボキシ-1-メチ  
ルエトキシ) イミノ] アセタミド]-2-カルボキシ-  
8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4,2,0]  
オクト-2-エン-3-イル] メチル]-6,7-ジヒ  
ドロキシイソキノリニウムヒドロキサイドインナーサル

・7-[2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-エ  
トキシイミノアセタミド]-3-[ [1-(カルボキシ  
メチル) ピリジニウム-4-イル] チオメチル] -3-  
セフェム-4-カルボキシレート

・7-[2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-  
(5-ヒドロキシ-4-ピリドン-2-カルボキシアミ  
ド) アセタミド]-3-(1-メチル-4-ピリジノチ  
オメチル)-3-セフェム-4-カルボキシレート

・7-[ (Z)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)  
-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)  
アセタミド]-3-(5,6-ジヒドロキシ-2-メチ  
ル-2-イソインドリウム) メチル-3-セフェム-4  
-カルボキシレート

・1-[ [7-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジ  
アゾール-3-イル)-2-[ (カルボキシメトキシ)  
イミノ] アセタミド]-2-カルボキシ-8-オキソ-  
5-チア-1-アザビシクロ[4,2,0] オクト-2-  
エン-3-イル] メチル] ピリジニウムヒドロキサイド  
インナーサル

【0019】一般式[2]の化合物としては、具体的  
に、ナフチリジンまたはキノリンの7位塩基性基が結合  
する化合物、たとえば、以下の化合物を挙げることがで  
きる。

・1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-  
オキソ-7-(1-ビペラジニル)-1,8-ナフチリ  
ジン-3-カルボン酸

・7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-エチル  
-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-  
ナフチリジン-3-カルボン酸

・7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロ  
プロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

・7-(3-アミノ-4-メチル-1-ピロリジニル)  
-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒド  
ロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン  
酸

・1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-メチ  
ルアミノ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-  
オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸

【0020】・7-(3-アミノ-3-メチル-1-ビ

11

ロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-  
3-カルボン酸  
・1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ピペ  
ラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナ  
フチリジン-3-カルボン酸  
・7-(3-アミノメチル-4-クロロ-1-ピ  
ロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-  
1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-  
3-カルボン酸  
・7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-(2,  
4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジ  
ヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カル  
ボン酸  
・1-エチル-6-フルオロ-7-(1-ピペラジニ  
ル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カル  
ボン酸  
【0021】・1-エチル-6,8-ジフルオロ-7-  
(3-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ  
-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
・1-(2-フルオロエチル)-6,8-ジフルオロ-  
7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒ  
ドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
・5-アミノ-1-シクロプロピル-6,8-ジフルオ  
ロ-7-(3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-1,  
4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
・7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロ  
プロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-  
オキソキノリン-3-カルボン酸  
・7-(3-アミノメチル-1-モルホリノ)-1-シ  
クロプロピル-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-  
4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
【0022】・1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-  
(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキ  
ソキノリン-3-カルボン酸  
・1-シクロプロピル-6-フルオロ-5-メチル-7-  
(3-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒド  
ロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
・6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-  
7-(3-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジ  
ヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
・5-アミノ-1-シクロプロピル-7-(3-エチル  
アミノメチル-1-ピロリジニル)-6,8-ジフルオ  
ロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カル  
ボン酸  
・1-シクロプロピル-7-(3-エチルアミノメチル  
-1-ピロリジニル)-5,6,8-トリフルオロ-1,  
4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸  
【0023】・1-エチル-6-フルオロ-7-(4-  
メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-

12

オキソキノリン-3-カルボン酸  
・9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-  
ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7  
H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキ  
サジン-6-カルボン酸  
・10-(1-アミノシクロプロピル)-9-フルオロ  
-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-  
ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジ  
ン-6-カルボン酸  
10・(S)-9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メ  
チル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒ  
ドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベン  
ゾオキサジン-6-カルボン酸  
・(S)-10-(1-アミノシクロプロピル)-9-  
フルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ  
-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾ  
オキサジン-6-カルボン酸  
【0024】一般式[1]の化合物の塩としては、通常  
知られているアミノ基などの塩基性基またはカルボキシ  
ル、スルホもしくはヒドロキシル基などの酸性基におけ  
る塩あるいは分子内塩が挙げられる。塩基性基における  
塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素  
酸もしくは硫酸などの鉱酸類との塩；過塩素酸との塩；  
ホウフッ化水素酸との塩；リン酸との塩；ギ酸、トリク  
ロロ酢酸もしくはトルフルオロ酢酸などの有機カルボン  
酸類との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、  
p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフ  
タレン-2-スルホン酸もしくはナフタレン-1,5-  
ジスルホン酸などのスルホン酸類との塩；またはグルタ  
ミン酸もしくはアスパラギン酸などの酸性アミノ酸類と  
の塩などが挙げられる。また、酸性基における塩として  
は、たとえば、ナトリウムもしくはカリウムなどのアル  
カリ金属との塩；カルシウムもしくはマグネシウムなど  
のアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；トリメチ  
ルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、エタ  
ノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールア  
ミン、ジイソプロパノールアミン、ピリジン、N,N-  
ジメチルアニリン、N-メチルピペリジンもしくはN-  
メチルモルホリンなどの含窒素有機塩基との塩；または  
リジンもしくはアルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩  
などが挙げられる。さらに、一般式[1]の化合物が分  
子内において、分子内のチエノピリジニオ基並びにこの  
他にオニウム基を有する場合、該オニウム基は、通常、  
前述したR<sup>6</sup>におけるカルボキシラト基と分子内塩を形  
成していてもよく、ハロゲンアニオン、低級アルキルス  
ルホニルオキシアニオンまたは低級アルキル基もしくは  
ハロゲン原子などで置換されていてもよいアリールスル  
ホニルオキシアニオンなどと塩を形成していてもよい。  
【0025】一般式[2]の化合物の塩としては、塩  
酸、硫酸もしくはリン酸などのような無機酸との塩；酢

酸、乳酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、マロン酸もしくはグルコン酸などのような有機酸との塩；並びにアスパラギン酸もしくはグルタミン酸などのアミノ酸との塩；またはナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属との塩；マグネシウムもしくはカルシウムなどのアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。

【0026】難溶性薬物と溶解剤との配合割合は薬物の種類により変動するが、通常、薬物に対する溶解剤の量は、0.05-50倍量の範囲で選択される。製剤時、最初に溶解剤を溶媒に溶解するが、その際に、調製される溶解剤の濃度は、溶媒の量に対して、高ければ高いほど、薬物の溶解効果は高くなるが、好ましくは、溶解剤の溶媒の量に対する濃度で、0.1-50% (W/W) の範囲が挙げられる。

【0027】本発明方法は、薬物に溶解剤を添加することにより実施できる。さらに具体的には、たとえば、本発明は、薬剤と溶解剤とを水に溶解し、必要に応じてpHを調整することにより実施できる。調節すべきpH値は薬剤によって変わるが、たとえば、5.0-8.0の生理的pHの範囲から適宜選択される。また、本発明方法は注射剤、点眼剤、点耳剤および点鼻剤などの製剤化に広く適用され、好ましくは、注射剤を調製する際に適用される。いったん調製された溶液は、凍結乾燥することも可能である。さらに、溶解剤の他に、安定化剤、緩衝剤、抗酸化剤およびpH調整剤など薬学的に許容される補助剤を添加してもよい。

#### 【0028】

【実施例】つぎに、本発明組成物を具体的に実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。薬物A、B、C、ジピリダモールおよびミコナゾールを例にとって本発明を更に詳細に説明する。なお、薬物A、BおよびCは、以下の化合物を示す。

【0029】薬物A：7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-[7-(3-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジニオ)メチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

薬物B：7β-[2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(Z)-エトキシイミノアセトアミド]-3-[7-(3-シクロプロピルチエノ[2,3-b]ピリジニオ)メチル]-3-セフェム-4-カルボキシレート

薬物C：シプロフロキサシン

#### 【0030】実施例1

L-アセチルトリプトファン (AcTry) と等モルの炭酸水素ナトリウムを配合し、注射用蒸留水を加え、アセチルトリプトファンの1%、10%、20%溶液を調製す

る。この溶液1mlに、薬物(A、BまたはC)を100mgずつ加え、25℃で2分間攪拌する。薬物が完全に溶解すれば、さらに薬物を100mgずつ加え、溶解しなくなるまでこの操作を繰り返す。この懸濁液をメンブランフィルター(0.22μm)で濾過する。得られた濾液の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定する。対照として、薬物(A、BまたはC)100mgを注射用蒸留水1mlに加えて、25℃で2分間攪拌し、メンブランフィルター(0.22μm)で濾過し、得られた濾液を用いた。その結果を表1に示す。

#### 【0031】

【表1】

薬物	AcTry 濃度(%)	溶解度 (μg/ml)	溶解度 向上倍率	pH
A	0	4.58×10 <sup>3</sup>	1.0	3.95
	1	1.27×10 <sup>4</sup>	2.8	-
	10	1.38×10 <sup>5</sup>	30.1	5.57
	20	2.67×10 <sup>5</sup>	58.3	-
B	0	8.31×10 <sup>2</sup>	1.0	3.50
	1	1.75×10 <sup>3</sup>	2.0	-
	10	3.44×10 <sup>4</sup>	41.0	5.40
	20	1.03×10 <sup>5</sup>	124.0	-
C	0	8.15×10	1.0	6.84
	10	2.39×10 <sup>3</sup>	29.3	7.39
	20	9.13×10 <sup>3</sup>	112.0	-

#### 【0032】実施例2

L-アセチルトリプトファン (AcTry) と等モルの炭酸水素ナトリウムを配合し、注射用蒸留水を加え、アセチルトリプトファンの10%または20%溶液を調製する。この溶液1mlに、薬物(ジピリダモールまたは硝酸ミコナゾール)を100mgずつ加え、25℃で2分間攪拌する。薬物が完全に溶解すれば、さらに薬物をそれぞれ100mgずつ加え、溶解しなくなるまでこの操作を繰り返す。この懸濁液をメンブランフィルター(0.22μm)で濾過する。得られた濾液の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定する。対照として、薬物100mgを注射用蒸留水1mlに加えて、25℃で2分間攪拌し、メンブランフィルター(0.22μm)で濾過し、得られた濾液を用いた。その結果を表2に示す。

#### 【0033】

【表2】



薬物	AcTry 濃度(%)	溶解度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	溶解度 向上倍率	pH
硝酸ミコナゾール	0	$1.33 \times 10^2$	1.0	4.22
	20	$2.93 \times 10^4$	220.6	5.88
ジ・ピリダ・モール	0	4.0	1.0	6.53
	10	$5.02 \times 10^3$	1254.2	6.49

## 【0034】実施例3

トリプトファンと等モルの炭酸水素ナトリウムを配合し、注射用蒸留水を加え、1%溶液を調製する。この溶液1mlに、薬物Aのメタンスルホン酸塩200mgと等モルの炭酸水素ナトリウムの混合物を加え、25℃で2分間攪拌する。1時間後、この懸濁液をメンブランフィルター(0.22 $\mu\text{m}$ )で濾過する。得られた濾液の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定する。対照は、薬物Aのメタンスルホン酸塩200mgと等モルの炭酸水素ナトリウムの混合物を注射用蒸留水1mlに加え、25℃で2分間攪拌し、メンブランフィルター(0.22 $\mu\text{m}$ )で濾過し、得られた濾液を用いた。その結果を表3に示す。

## 【0035】

## 【表3】

溶解剤	溶解度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	溶解度 向上倍率
トリプトファン	$9.50 \times 10^3$	2.03
対照	$4.69 \times 10^2$	1.00

\* 薬物A 1.0g、L-アセチルトリプトファン1.0gおよび炭酸水素ナトリウム0.49gに注射用蒸留水を加え、全量を10mlにする。これを完全に溶解した後、メンブランフィルター(0.22 $\mu\text{m}$ )で濾過する。得られた濾液を1バイアル当り1ml充填し、一次乾燥温度-36~-20℃、二次乾燥温度14~24℃で常法に従い凍結乾燥を行い、凍結乾燥剤を得る。本製剤に注射用蒸留水1mlを加えたところ、ただちに透明な注射用溶液が得られた。

## 【0037】

【発明の効果】本発明によれば、生理pH付近で難溶性薬物の溶解度を著しく向上させることができる。

## 【0036】製剤例1

\*

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415				
31/435				
31/47				
31/505	A B R			
31/535				
31/54				
31/545	A D Z			
C 0 7 D 215/56				
233/60	1 0 3			
471/04	1 1 4			
487/04	1 4 8	7019-4C		
498/06				

( 1 0 )

特開平8-143475

501/36

7602-4C

513/06

519/06